

9. Nr 5

Lane Medical Library

Beitrag zur Kenntnis
der
Nylanderschen Zuckerprobe.

Inaugural-Dissertation
der medicinischen Fakultät zu Jena
zur
Erlangung der Doctorwürde
in der
Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe
vorgelegt
von

Hermann Stengel,
approb. Arzt aus Durlach.

Jena 1896

Universitäts-Buchdruckerei G. Neuenhahn.

Genehmigt von der medizinischen Fakultät der
Universität Jena auf Antrag des Herrn Professor Dr.
Krehl.

Jena, den 9. April 1896.

Professor Gärtner,
d. Z. Dekan.

Schon seit langer Zeit ist es das Bestreben der Forscher gewesen, geeignete Methoden zu finden, welche die Anwesenheit auch geringer Mengen von Traubenzucker im Harn mit unzweideutiger Bestimmtheit nachzuweisen vermögen. Diese Aufgabe ist theoretisch als gelöst zu betrachten. Abgesehen von der mit Berücksichtigung aller Vorsichtsmassregeln angestellten Gährungsprobe, ist es vor allem die Phenylhydrazinprobe, durch die der Zucker als wohlcharakterisirte Verbindung, auch wenn er sich nur in kleinen Mengen vorfindet, erkannt werden kann. Das Phenylhydrazin, das zuerst von Emil Fischer¹⁾ dargestellt wurde, hat die Eigenschaft, mit den Ketonen und Aldehyden, zu denen auch der Traubenzucker gehört, charakteristische krystallinische Verbindungen einzugehen. Mit dem Traubenzucker selbst bildet das Phenylhydrazin das Phenylglukosazon, das in gelbgefärbten, in Wasser schwer löslichen Krystallen mit sehr hohem Schmelzpunkt ausfällt. Auf diese Eigenschaft des Phenylhydrazins fussend, hat

1) Bericht der deutsch. chem. Ges. Bd. 17, S. 579.

R. v. Jaksch¹⁾ die jetzt vielfach ausgeführte Reaktion in die klinische Chemie zur Erkennung kleinster Mengen Zucker im Harn eingeführt.

Beide Reaktionen, sowohl Gährungsprobe als Phenylhydrazinprobe, haben indessen für den Arzt ihre Nachteile, und das ist der Grund, dass man nicht aufhörte, nach andern Methoden zu suchen. Beide sind nämlich für den ärztlichen Gebrauch insofern umständlich, als sie eine längere Zeit erfordern, bis das Ergebnis der Untersuchung deutlich wird. Für den Arzt ist es aber besonders in der Sprechstundenpraxis häufig sehr wünschenswert, unmittelbar nach der Untersuchung des Kranken selbst zu erfahren, ob in einem Harn Zucker vorhanden ist oder nicht.

Etwas weiteres kommt hinzu für die Phenylhydrazinprobe. Die alte Brückesche²⁾ Ansicht, dass auch der normale Harn Spuren von Traubenzucker enthält, ist jetzt fast allgemein anerkannt³⁾ und man hat dementsprechend auch vielfach⁴⁾ in den Harnen vollkommen gesunder Menschen mit der Phenylhydrazinprobe Zucker nachweisen können. Für den Arzt kommt es aber in erster Linie darauf an, zu erfahren: Enthält ein Harn mehr Zucker als bei der Mehrzahl gesunder Menschen.

1) Zeitschr. für klin. Med. Bd. 11, Heft 1.

2) Sitzungsber. d. k. Akad. z. Wien. Bd. 29, S. 346 und Bd. 39, S. 10.

3) Moritz, Deutsch. Archiv für klin. Med. Bd. 46, S. 255.

4) Schilder, Wiener med. Blätter 1866, No. 13; Müller, Über den Nachweis kleiner Zuckermengen im Harn. Diss. München 1889. Moritz, Deutsch. Archiv für klin. Medicin, Bd. 46, Seite 257.

Deswegen sind wir berechtigt, uns auch weiterhin mit anderen weniger eindeutigen, aber schnell anzeigenden Zuckerreaktionen zu beschäftigen.

Eine der ältesten und verbreitetsten Zuckerproben ist die Wismutprobe, die auf der Eigenschaft des Traubenzuckers beruht, in alkalischer Lösung aus Metallsalzen Sauerstoff aufzunehmen und auf diese Weise kräftig reduzierend zu wirken. In der ursprünglichen von Böttger¹⁾ angegebenen Vorschrift wird die Probe auf folgende Weise ausgeführt:

Der zu prüfende Harn wird bei Siedehitze mit kohlensaurem Natron gesättigt, darauf mit einer Messerspitze basisch salpetersaurem Wismutoxyd versetzt und einige Minuten gekocht. Die Flüssigkeit färbt sich bei Anwesenheit von Traubenzucker zuerst grau, dann schwarz, indem das Wismuthoxyd durch den Zucker zu Wismuth reduziert wird, welch' letzteres als schwarzer Niederschlag ausfällt.

Die nach Böttger benannte Probe wurde jedoch bald vielfach angegriffen und erfuhr infolgedessen vielfache Modifikationen.

Zunächst hat Brücke²⁾ dargethan, dass die eintretende Schwärzung nicht nur von reduziertem Wismutoxyd, sondern auch von Schwefelwismut herrühren kann, dessen Bildung von einer schwefelhaltigen Substanz (Blut, Eiter, Schleim, Eiweis) veranlasst werden kann. Er empfiehlt deshalb, um die Abscheidung von

1) Journal für prakt. Chemie 70.

2) Sitzungsber. d. k. österreichischen Akad. d. Wiss. 72. 1875.

Schwefelwismut zu verhüten, die schwefelhaltigen Stoffe mit einer angesäuerten Lösung von Jodwismutkalium auszufällen, dann zu filtrieren, nach der Filtration Kalilauge im Überschuss zuzusetzen und dann zu kochen.

Maschke¹⁾ benutzte zu demselben Zwecke, also zur Fällung von vorhandenen Proteinstoffen, eine mit Essigsäure stark angesäuerte Lösung von wolframsaurem Natrium.

Aber auch für vollständig eiweissfreie Harne ist die ursprüngliche Böttgersche Probe nicht sicher und scharf genug, sowohl indem die Reaktion nicht allein durch Zucker, sondern auch durch andere Bestandteile des Harns herbeigeführt werden kann, als auch weil kleinere Zuckermengen von ca. 0,1 % sich mit ihr nicht mehr nachweisen lassen.

Francqui und van de Vyvere²⁾ fanden, dass man mit einer alkalischen Wismutlösung, zu der einige Tropfen Weinsäurelösung zugefügt sind, ein weit sichereres und augenfälligeres Resultat erhalte, als mit dem von Böttger vorgeschlagenen „magisterium bismuti“, indem bald nach dem Kochen eine Verdunkelung eintrete, und das Wismuth sich metallisch als ein schwarzes, krystallinisches Pulver auf der Wand des Glases niederschlage.

Almén³⁾ empfahl folgende Modifikation: 4 gr Tartras natrico-kalicus (Sal Seignetti) werden in 100 gr

1) Zeitschrift für anal. Chemie 16. Jahrg. S. 425.

2) Zeitschrift für Chemie 1866, S. 255.

3) Upsala läkare förenings förhandlingar Bd. II und Bd. IV.

Solutio hydratis kal. gelöst, und unter gelindem Erwärmen wird Subnitras bismuticus hinzugesetzt so lange, als es sich noch löst, wozu ungefähr 2 gr erforderlich sind. Mit dieser Lösung, die sich nach Alméns Angabe Jahre lang unverändert hält, und die er für feiner und zuverlässiger als alle andere Reagentien zur Erkennung von Zucker erklärt, hat er einen Gehalt von 0,1 % Zucker mit Sicherheit nachgewiesen

Auch die zunächst vielfach anerkannte Alménsche Modifikation der Böttgerschen Probe wurde von verschiedenen Seiten angegriffen, besonders von Salkowski¹⁾, der bewies, dass jeder Harn mit Kalilauge genügend erhitzt, eine Schwärzung giebt, und deshalb der alten von Böttger angegebenen Methode (Soda und Bismut. subnitr.) den Vorzug giebt.

Worm Müller²⁾ kommt bei seinen Untersuchungen zu dem Resultat, dass die Alménsche Wismuthprobe an Zuverlässigkeit und Schärfe gegen die von ihm angegebene Modifikation der Fehling'schen Probe bei weitem zurückstehe.

Die allerseits als beste anerkannte und wohl auch in der Praxis weit verbreitetste Modifikation der alten Böttgerschen Wismutreaktion hat Nylander³⁾ angegeben. Er erkannte, dass es zum guten Gelingen der Probe wesentlich auf einen passenden Alkaligehalt des

1) Die Lehre vom Harn von E. Salkowski u. W. Leube, Berl. 1882.

2) Pflüger's Archiv Bd. 27. 1882.

3) Zeitschrift für physiol. Chemie Bd. 8.

Reagens ankommt, und dass nur deshalb so schlechte Erfahrungen mit der Wismutprobe gemacht worden sind, weil darauf keine Rücksicht genommen wurde. Er untersuchte unter Hammarstens Leitung Lösungen von genau bekanntem Zuckergehalt mit Alméns Reagenslösung, zu der er jedoch statt Kali- stets Natronlauge nahm und zwar wechselte er sowohl den Alkaligehalt der Reagenslösung, indem er verschieden starke Natronlauge dazu verwandte, als auch bei gleichbleibender Beschaffenheit der Reagenslösung das Verhältnis, in welchem dieselbe zum Harn hinzugesetzt wird. Bei diesen Versuchen fand er, dass das Reagens die grösste Empfindlichkeit dann erreicht, wenn es 8% Natronlauge enthält, und dass das geeignetste Verhältnis der Reagenslösung zu der Versuchsflüssigkeit 1:10 ist; bei steigendem Alkaligehalt und ebenso bei Zusatz von grösseren Mengen der Reagenslösung wurde die Zuverlässigkeit und Empfindlichkeit der Probe vermindert. Das Reagens würde also nach seinen Angaben folgendermassen bereitet:

4 gr Seignettesalz werden in 100 ccm 8% Natronlauge gelöst und in die auf dem Wasserbade mässig erwärmte Flüssigkeit werden 2 gr Bismut subnitr. eingetragen. Von dieser Lösung setzt man zur Ausführung der Harnprobe soviel zu, dass auf 10 Teile Harn 1 Teil Lösung kommt, und kocht dann.

Nylander erhielt mit dieser Reagenslösung ganz unzweifelhafte Reaktionen bei einem Gehalt von 0,05% Zucker, eine deutliche bei 0,04%, eine schwache, aber doch unzweifelhafte bei 0,025%, wobei er unter einer

deutlichen Reaktion nicht nur eine dunkle Färbung der Flüssigkeit versteht, sondern einen beim Sieden oder höchstens nach 5 Minuten auftretenden deutlichen schwarzen oder dunkelgefärbten Niederschlag.

Um seine Reagenslösung auch auf ihre Zuverlässigkeit zu prüfen, das heisst, ob nicht durch andere im Harn vorkommende Stoffe eine ähnliche Reaktion hervorgebracht werden könne, versetzte er normalen Harn, der mit der Trommerschen Probe keine positive Reaktion gab, zunächst mit alkalischer Wismutlösung von 8, 12 und 17 % Natronlauge in den Verhältnissen von 4 Teilen Lösung zu 10 Teilen Harn, 6 zu 10 und 8 zu 10; er fand, dass bei diesen Verhältnissen der normale Harn immer eine dunkle Färbung des Phosphatniederschlags gab und zwar am meisten bei der Lösung von 17 % Natronlauge, die im Verhältnis von 8:10 dem Harn zugesetzt war und zwar konnte die Schwärzung nicht durch Zucker bedingt sein, sondern durch irgend einen andern Harnbestandteil, da nach zweitägiger Einwirkung von Hefe der betreffende Harn dieselbe Reaktion wie früher mit der Wismuthprobe gab.

Damit hatte Nylander also die Angabe von Salkowski¹⁾ bestätigt, dass jeder normale Harn mit der Wismutprobe eine Schwärzung gebe, wenn der Alkaligehalt der Reagenslösung zu gross ist. Nun nahm er aber die von ihm angegebene Modifikation der Wismutprobe (also eine Lösung von 2 gr Bism. subnitr., 4 gr

1) l. c.

Seignettesalz in 100 ccm 8 $\frac{0}{10}$ Natronlauge, davon 1 ccm zu 10 ccm Harn) und untersuchte damit 100 normale Harne. Von diesen gaben jetzt nur 14 Harne ein positives Resultat. Mit der Trommerschen Probe untersucht, reduzierten von diesen 14 Harnen 12, während in den 2 übrigen Fällen das Resultat zweifelhaft war. Nachdem diese beiden Harne jedoch 48 Stunden der Einwirkung von Hefe ausgesetzt waren, gaben sie keine Reduktion mehr mit seinen Reagens, weshalb Nylander daraus schliesst, dass die 1. Reaktion zweifellos durch die Anwesenheit von Zucker im Harn bedingt war. Auch 7 von den 12 übrigen Harnen gaben, nachdem sie mit Hefe versetzt waren, weder mit der Trommerschen noch mit der Nylanderschen Probe eine positive Reaktion. Es war also sehr wahrscheinlich, dass in allen diesen Fällen die erste Reaktion durch kleine Mengen Zucker im Harn hervorgerufen war.

Bei der Untersuchung zuckerfreier, aber eiweisshaltiger Harne mit seinem Reagens fand Nylander, dass der Harn erst bei einem Gehalt von 0,6 $\frac{0}{10}$ Eiweiss eine dunkle Farbe annahm, die jedoch nicht, wie die durch Zucker bedingte schwarz, sondern rotbraun war. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von Eiweiss neben $\frac{1}{10}\frac{0}{10}$ Zucker wurde die Probe erst dann gestört, wenn das Eiweiss zu ca. $\frac{1}{3}\frac{0}{10}$ im Harn enthalten war.

Nach all' diesen Untersuchungen kommt Nylander zu dem Schluss, dass seine Wismutprobe sowohl sehr empfindlich als auch zuverlässig, und da sie ein schnelles entscheidendes Resultat liefere, die für den Praktiker

am meisten zu empfehlende Zuckerprobe sei zumal bei der langen Haltbarkeit der Reagenslösung.

Die Nylandersche Probe wurde nun von den verschiedensten Seiten einer Nachprüfung in Bezug auf ihre Zuverlässigkeit unterzogen. Untersuchungen von Nagler¹⁾ und Anderen ergaben, dass in allen Fällen, in denen eiweisshaltige Harne mit dem Nylanderschen Reagens untersucht werden sollen, das Eiweiss vorher abgeschieden werden muss, da Täuschungen schon bei einem minder grossen Eiweissgehalt, als Nylander selbst angegeben hat, vorkommen können.

Auch wird die Probe durch verschiedene Arzneimittel, deren Zersetzungsprodukte in den Harn übergehen, beeinflusst. (So fand Salkowski²⁾), dass nach Gebrauch von Rheum die Nylandersche Zuckerprobe unzuverlässig ist, indem solche Harne, die sich zwar, wenn irgend erhebliche Mengen von Rheumfarbstoff darin enthalten sind, schon durch die rötliche Färbung bei Zusatz des Reagens zu erkennen geben, stets eine positive Reaktion geben.

Nagler³⁾ wies dasselbe wismutreduzierende Verhalten des Harns bei Gegenwart von Sennafarbstoff nach, ferner dass nach Einnehmen von Antipyrin bei Fiebernden im Harn ein Zersetzungsprodukt des Antipyrins

1) Nagler, Über die Zuverlässigkeit der Nylander'schen Wismutprobe beim Nachw. v. Zucker im Harn. Diss. München. 1886.

2) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1885. No. 25.

3) Nagler l. c.

auftritt, das eine Reduktion des Wismutoxyds bewirkt und dadurch Zucker vortäuschen kann. Ferner können nach Gebrauch von Terpentin¹⁾, Kairin, Tinct. Eucalypsi, grossen Chinindosen²⁾ Stoffe in den Urin übergehen, die bei der Nylanderschen Probe eine Schwärzung hervorrufen. Salkowski³⁾ und Mörner⁴⁾ beobachteten bei Hunden das Vorkommen von reduzierenden Substanzen im Harn nach Verabreichung und Vergiftung mit Natr. benzoic. Moritz⁵⁾ sah bei Salol- und Salicylsäure-Gebrauch Wismutoxyd reduzierende Substanzen im Harn auftreten. Er fand ferner, dass in pathologisch-konzentrierten Harnen 0,1 % Zucker in einigen Fällen nur schwache, in einem Falle nur spurweise Reaktion gab.

Moritz untersuchte weiterhin systematisch die Harnen einer grossen Anzahl Spitalkranker und erhielt auffallend häufig eine positive Reaktion mit dem Nylanderschen Reagens, obwohl es sich nach seiner Meinung in den seltensten Fällen um Zucker gehandelt haben dürfte, sondern die Reaktion durch irgend eine Medikation bedingt war. Aber auch in zwei Fällen, bei denen die Wirkung einer Medikation vollständig ausgeschlossen war, trat Reduktion bei der Nylanderschen Probe ein, und zwar wurde mit denselben beiden Harnen noch ein positives Resultat erzielt, nachdem der Harn zwei Tage

1) Vetlesen, Pflügers Archiv Bd. 28, S. 478.

2) Le Nabel, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1887.

3) Zeitschrift f. physiol. Chem. Bd. 1.

4) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1888. No. 29.

5) l. c.

mit Hefe versetzt gestanden hatte. Es müssen also in diesen beiden Fällen Wismutoxyl reduzierende Substanzen aufgetreten sein, welche sicher kein Zucker waren.

Vierordt¹⁾ hält die Nylandersche Probe für ziemlich scharf; bei Eiweissharnen und ammoniakalisch gegohrenem Harn hält er sie für unanwendbar. Ihre Sicherheit lasse überhaupt bei geringer Reaktion zu wünschen übrig, und nur der negative Ausfall beweise sicher das Fehlen von Zucker.

Wesener²⁾ fand, dass mit der Nylanderschen Probe ein Zuckergehalt von 0,1 % mit genauer Deutlichkeit nachgewiesen werden kann, falls man 1—2 Minuten kocht, ja dass sogar 0,05 % noch erkannt werden, wenn man 3—5 Minuten kocht und den Niederschlag sich absetzen lässt. Es scheint ihm sicher, dass kein anderer Stoff als Zucker die Reaktion giebt, nur Eiweiss muss vorher entfernt werden. Nach Gebrauch von Rheum und Senna sah er zwar ebenfalls eine Ausscheidung von Wismuth, aber solcher Harn war schon beim Zusatz des Reagens durch die rote Farbe kenntlich.

Guttmann³⁾ hält die Probe für schärfer als die Kupferprobe, insofern sie noch 0,1 % Zuckergehalt mit Sicherheit angebe.

Penzoldt⁴⁾ kommt zu folgendem Resultat: Aus-

1) Vierordt, Diagnostik der inn. Krankh. 4. Aufl. Leipzig 1894.

2) Wesener, Lehrbuch der chemischen Untersuchungsmethoden. Berlin 1890

3) Guttmann, Lehrb. der klinisch. Untersuchungsmethod. 5. Aufl. Berlin 1884.

4) Penzoldt, Ältere und neuere Harnproben und ihr praktischer Wert. 3. Aufl. Jena 1890.

genommen bei Eiweissgehalt des Harns gewährt die Probe bis zu einem gewissen Grade ziemliche Sicherheit. Im normalen Harn giebt sie nach seinen Beobachtungen in der grossen Mehrzahl der Fälle kein positives Resultat. 0,1 % Zucker werden noch mit grosser Deutlichkeit durch schwarzbraune Färbung nachgewiesen, also ist die Probe sehr scharf. Auch die Bequemlichkeit der Ausführung lässt nichts zu wünschen übrig, da man bei einiger Aufmerksamkeit das Verhältniss 1:10 auch ohne Pipette herausbringt. Da sie den kleinen Vorteil gewährt, dass sich die Reagensglässchen leichter reinigen lassen, als nach der Trommerschen Probe, so scheint ihm für die regelmässige Untersuchung in der Sprechstunde die Nylandersche Probe am meisten geeignet. Er selbst benützt die Reaktion seit mehreren Jahren in der Sprechstunde und ist in jeder Beziehung mit derselben zufrieden. Durch Arzneistoffe fand er die Reaktion ebenfalls beeinflusst, indem er nach Salicylsäure, Tannin, Antipyrin und Antifebrin Braunfärbung, nach Chloralhydrat und Santonin Rotfärbung auftreten sah.

Neubauer und Vogel¹⁾ erhielten bei einem Gehalt von 0,025 % Zucker mit der Nylanderschen Flüssigkeit eine gute Reaktion, ihre Untersuchungen über gleichzeitige Anwesenheit von Zucker und Eiweiss im Harn bestätigen im wesentlichen die Angaben von Nylander.

Eine genaue Beschreibung der Nylanderschen Wis-

1) Neubauer und Vogel, Anleitung zur qualit. und quantit. Analyse des Harns. 9. Aufl. Wiesbaden 1890.

mutreaktion giebt Hammarsten²⁾: „Bei Gegenwart von Zucker wird der Harn beim Kochen mit $\frac{1}{10}$ Volum der Nylanderschen Reagenslösung erst dunkler, gelb oder gelbbraun. Dann wird er immer dunkler, trübt sich, wird schwarzbraun oder fast schwarz und undurchsichtig. Nach kürzerer oder längerer Zeit setzt er einen schwarzen Bodensatz ab, die obenstehende Flüssigkeit klärt sich allmählich, bleibt aber gefärbt. Bei Gegenwart von nur sehr wenig Zucker wird die Harnprobe nicht schwarz oder schwarzbraun, sondern nur dunkler gefärbt und erst nach längerer Zeit sieht man am oberen Rande des Phosphatniederschlags einen dunkeln oder schwarzen feinen Saum (von Wismut?). Die Probe zeigt im Harn noch einen Gehalt von 0,1—0,5 % Zucker an. Die Fehlerquellen, welche bei der Trommerschen Probe durch die Gegenwart von Harnsäure und Kreatinin bedingt werden, fallen bei Anwendung dieser Probe weg. Die Wismutprobe ist ausserdem leichter auszuführen und ist aus diesen Gründen dem Arzte zu empfehlen. Kleine Eiweissmengen stören die Probe nicht; grössere Mengen können durch die Entstehung von Schwefelwismut eine Täuschung veranlassen, und man muss deshalb das Eiweiss durch Koagulation abscheiden.

Bei Anwendung dieser Probe darf man jedoch nicht übersehen, dass sie eine Reduktionsprobe überhaupt ist, und dass sie folglich ausser Zucker auch gewisse andere reduzierende Stoffe anzeigen kann. Solche Stoffe

1) Hammarsten, Lehrbuch der physiol. Chemie. Wiesbaden 1891.

sind gewisse gepaarte Glykuronsäuren, welche im Harn erscheinen können. Hieraus folgt, dass man besonders, wenn die Reduktion nicht sehr stark ist, nie mit dieser Probe allein sich begnügen darf. Der Kontrolle halber muss man ausser ihr am besten noch die Gährungsprobe ausführen. Hat man eine ziemlich starke Reduktion mit der Wismutprobe erhalten, so kann man den Harn mit Hefe versetzen und aus der entwickelten Kohlensäure auf die Anwesenheit von Zucker schliessen. Hat man dagegen mit der Wismuthprobe nur eine schwache Reduktion erhalten, so kann man aus dem Ausbleiben einer Kohlensäureentwicklung, beziehungsweise aus dem Auftreten einer sehr unbedeutenden Gasentwicklung keine sicheren Schlüsse ziehen. In diesem Falle prüft man, nachdem der Harn 24 - 28 Stunden bei erhöhter Zimmertemperatur mit Hefe gestanden hat, wiederum mit der Wismutprobe, und, falls die Reaktion nun negativ ausfällt, war Zucker früher vorhanden. Fällt die Reaktion dagegen positiv aus, so ist damit — wenn die Hefe kräftig wirkend war — die Gegenwart von anderen reduzierenden, gährungsfähigen Stoffen bewiesen. Es bleibt hierbei zwar noch die Möglichkeit übrig, dass der Harn neben solchen Stoffen auch etwas Zucker enthalten hat. Über diese Möglichkeit entscheidet dann die Phenylhydrazinprobe. Für den Arzt, welcher selbstverständlich besonders einfache und rasch auszuführende Proben wünscht, dürfte zum Nachweis von Zucker im Harn in erster Linie die Wismutprobe, welche, wenn nötig, durch die Gährungsprobe oder Phenylhydrazinprobe zu kontrolliren ist, zu empfehlen sein.“

v. Jaksch¹⁾ hält die alte Böttgersche Probe für weniger empfindlich und zuverlässig als die Probe von Trommer, dagegen erhielt er sehr genaue und verlässliche Resultate mit der von Nylander vorgeschlagenen Modifikation.

Neumeister²⁾ findet, dass wenn man die quantitativen Verhältnisse bei der Anfertigung des Nylanderschen Reagens, sowie bei der Ausführung der Operation sorgfältig inne hält, die Nylandersche Probe die grösste Zuverlässigkeit besitzt, nicht übermässig empfindlich ist und gegenüber den alkalischen Kupferlösungen den eminenten Vorteil bietet, dass ausser Zucker (mit Ausnahme von Milchzucker und der überaus selten im Urin auftretenden Pentose) kein anderer natürlicher — normaler oder pathologischer — Harnbestandteil bekannt ist, welcher im Stande wäre, die vorschriftsmässig bereitete Wismutlösung zu reduzieren, sodass eine Täuschung kaum möglich ist. Etwa vorhandenes Eiweiss muss vorher entfernt werden, und ausserdem muss eine Medikation vor der Anstellung der Probe vermieden werden. Er empfiehlt die Nylandersche Probe, da ihre Anwendung am wenigsten Übung erfordert, hauptsächlich dem praktischen Arzte. Er glaubt, wenn mit dem Reagens ein positives Resultat erhalten wird, und trotzdem die nun folgende Trommersche Probe negativ oder zweifelhaft ausfällt, sicher sein zu können, dass es sich um ge-

1) Rudolf v. Jaksch, Klinische Diagnostik innerer Krankheiten. Wien 1895.

2) Neumeister, Lehrb. der physiol. Chemie. Jena 1895.

ringe Zuckermengen handelt, die jedenfalls 0,5 ‰ nicht überschreiten, aber trotzdem abnorm vermehrt sind, da die geringen Zuckerspuren des normalen Harns die Nylandersche Wismutlösung in keiner Weise zu verändern imstande seien.

Lenhartz¹⁾ hält die Nylandersche Probe für sehr empfindlich, indem in gewöhnlichen Harnen noch ein Zuckergehalt von 0,05 ‰, bei konzentrierten erst von 0,1 ‰ angezeigt wird. Da sie bequem auszuführen ist, empfiehlt er sie dringend für die Praxis.

Tappeiner²⁾ hält die Nylandersche Reaktion für Zucker beweisend, da mit wenig Ausnahmen (Arzneimittel und Eiweiss) kein anderer Harnbestandteil auf dieselbe reagiert.

Jolles³⁾ kommt bei seinen zahlreichen Untersuchungen zu dem Schluss, dass bei einem Zuckergehalt bis zu 0,3 ‰ eine deutliche Reaktion mit dem Nylanderschen Reagens eintritt, bei Zuckermengen unter 0,3 ‰ findet er die Probe aber unsicher. Die zahlreichen Fälle, wo die Nylandersche Lösung durch Schwarzfärbung des Harns beim Kochen sehr geringe Zuckermengen vortäusche, ohne dass der betreffende Harn auch nur eine Spur von Dextrose enthalte, führt er auf den Umstand zurück, dass relativ selten Harne zur Untersuchung kom-

1) Lenhartz, Mikroskopie und Chemie am Krankenbett. Berlin 1895.

2) Tappeiner, Anleitung zu chemisch-diagnostischen Untersuchungen am Krankenbette. München 1888.

3) Ad. Jolles, Erfahrungen über den Wert der meistgebrauchten Proben für den Nachweis von Zucker im Harn. Centralblatt für innere Medicin. 1894.

men, die vollkommen frei von den geringsten Eiweiss-
spuren sind.

P. Rosenfeld¹⁾ hält die Nylandersche Probe für
die verhältnismässig empfindlichste und sicherste.

Kobrak²⁾ untersuchte mit dem Nylanderschen
Reagens verschiedene künstlich bereitete Zuckerharne
und kommt zu dem Resultat, dass bis zu $\frac{1}{10}\%$ Zucker
durch die Reaktion sicher nachgewiesen wird, wobei er
nur die Schwarzfärbung des Pulvers am Boden des
Reagenglases als massgebend für die Anwesenheit von
Zucker annimmt.

Friedrich Müller³⁾ fand bei seinen Untersuch-
ungen über das Vorkommen sehr kleiner Zuckermengen
im Harn, dass bei Anwesenheit von Ammoniumcarbonat,
das in Harnen auftreten kann, die längere Zeit ammo-
niakalischer Gährung überlassen sind, keine Reduktion
des Wismutoxyds eintritt, und erklärt sich diese Er-
scheinung durch eine durch das Ammoniumcarbonat be-
dingte Alteration des Alkaligehaltes der Nylanderschen
Reagenslösung. Es ergab sich demgemäss, dass in einem
leicht eiweisshaltigen Harn, der längere Zeit ammonia-
kalischer Gährung überlassen wurde, ein Zusatz von
 $0,1\%$ Zucker gar nicht nachgewiesen werden konnte,

2) P. Rosenfeld, Die Empfindlichkeit der zum Nachweis
von Zucker im Harn benutzten Reaktionen, Deutsche Medicin.
Zeitung 1890.

3) Kobrak, Zum Nachweis kleiner Zuckermengen im Harn.
Inaug.-Dissert. Breslau, 1887.

4) Friedrich Müller, Über das Vorkommen sehr kleiner
Zuckermengen im Harn. Inaug.-Dissert. München, 1889.

während bei einem solchen von 0,2% nur eine schwache Graufärbung des Phosphatniederschlages resultierte. Er empfiehlt, falls man in die Lage komme, einen stark ammoniakalisch gegohrenen Harn mit Nylander zu untersuchen, das Reagens in vermehrter Menge zuzusetzen.

Wesentlich neue Gesichtspunkte konnten wir in der übrigen von uns nachgesehenen Litteratur über die Nylandersche Probe nicht auffinden.

Zu unseren eigenen Untersuchungen benutzten wir die Harne der in die medizinische Poliklinik zur Sprechstunde kommenden Leute, ferner Harne von Patienten aus der Chirurgischen- und Augen-Klinik. Jeder Harn wurde zuerst auf Eiweiss untersucht mit der Essigsäure-Ferrocyankaliumprobe, und nur, wenn diese Probe negativ ausfiel, wurde die Nylandersche Wismutreaktion angestellt. Nur einige wenige Harne, die Spuren von Eiweiss zeigten, wurden benutzt, nachdem das Eiweiss vorher durch Kochen bei saurer Reaktion entfernt war. Die Harne aus der Chirurgischen- und Augen-Klinik wurden nur von solchen Kranken genommen, die keine Medikation erhielten, bei den übrigen wurde einer eventuellen Medikation stets Rechnung getragen, um der Verkenntung einer durch Arzneimittel bedingten Schwärzung des Urins mit dem Nylanderschen Reagens vorzubeugen.

Stets achteten wir auf das spezifische Gewicht — Neumeister¹⁾ giebt an, es solle für die Probe nicht

1) Neumeister, Lehrbuch d. physiol. Chemie, Jena 1895. Teil II. S. 311.

über 1020 betragen. Concentrirtere Harnе wurden verdünnt.

Alle Leute, deren Harnе wir untersuchten, wurden darnach gefragt, was sie zur vorhergehenden Mahlzeit gegessen hatten. Die Reaktion selbst wurde genau nach Nylanderscher Vorschrift ausgeführt.

Mit der Pipette wurden von dem zu untersuchenden Harn 10 ccm abgemessen und in einem 25 cm langen Probirglässchen mit 1 ccm der Nylanderschen Reagenslösung versetzt. Die letztere selbst war sorgfältig nach Nylanders Vorschrift bereitet aus 100 ccm 8% Natronlauge von 1115 spec. Gew., darin 4 gr Seignettesalz gelöst, und mit 2 gr Bismut. subnitr. versetzt.

Der mit dem Reagens vermischte Urin wurde mit dem Bunsenbrenner erhitzt, zum Kochen gebracht und zwei Minuten im Kochen erhalten.

Durch das Kochen bei alkalischer Reaktion fallen die Carbonate und Phosphate aus. Der Niederschlag hat je nach der Zusammensetzung des Harns in verschiedenen Fällen eine sehr verschiedene Farbe. Enthält der Harn aber 0,1% Traubenzucker, so wird er beim Kochen erst braun, dann schwarz und allmählich setzt sich ein schwarzer Niederschlag am Boden ab. Bei der Mehrzahl der normalen Harnе ist der entstehende Niederschlag weiss, hellgrau oder hellbräunlich. Hält sich die Farbe des Harnes in den genannten Grenzen, so ist er mit absoluter Sicherheit als zuckerfrei anzusehen. Es ist durchaus falsch, zu verlangen, dass der Niederschlag bei normalen Harnen stets rein weiss sei,

es kommen durchaus im Bereiche der Norm beträchtliche Grau- und Braunfärbungen vor. Diejenigen Harnen, die eine positive Reaktion gaben, das heisst, bei denen nach zwei Minuten langem Kochen eine dunkle Verfärbung der Flüssigkeit eintrat, und ein schwarzgrauer oder schwarzer Niederschlag ausfiel, wurden zunächst noch mit der Trommerschen Probe untersucht und dann, mochte die letztere positiv oder negativ ausgefallen sein, zur Gärung angesetzt.

Die Gährungsprobe wurde auf folgende Weise an-
gestellt:

20 cem des betreffenden Urins wurden in ein Gährungsröhrchen gefüllt und wie es Moritz ¹⁾ vorschreibt, mit 0,5 gr frischer Hefe versetzt, also mit 2^o/_o Hefe auf das Harnvolumen gerechnet. Die Gährungsröhrchen blieben dann 40—48 Stunden auf dem Brutofen stehen bei einer konstanten Temperatur von 25—28° C. Zur Kontrolle wurde stets ein Röhrchen mit 20 cem einer 0,1—0,5^o/_o Traubenzuckerlösung, die mit einem Tropfen einer 50^o/_o Weinsäurelösung versetzt war, mit 0,4 cem Hefe angesetzt, um die Wirksamkeit der Hefe festzustellen; ferner wurde ein Röhrchen mit 20 cem eines normalen Urins, der mit der Nylanderschen Probe ein negatives Resultat gab, ebenfalls mit 0,4 cem Hefe versetzt der Gärung überlassen, um die Selbstgärung der Hefe mit in Betracht zu ziehen. Da diese häufig sich

1) Moritz, Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 46. XVI. S. 259.

recht störend eingemischt — es ist ziemlich schwer, bei geringer Gasentwicklung die Menge der gebildeten Kohlensäure zu beurteilen —, so haben wir die Hefe, nachdem wir sie vom Bäcker erhalten, immer mit warmer, 0,7%iger Kochsalzlösung gewaschen. Seitdem beobachteten wir keine „Selbstgärung“ mehr; die Wirksamkeit der Hefe litt in keiner Weise.

Nachdem die Harn 40—48 Stunden der Gärung überlassen waren, wurden sie durch Filtriren von der Hefe befreit und noch einmal der genau ausgeführten Nylanderschen Probe unterzogen.

Auf die genannte Weise untersuchten wir 300 Harntheils von Kranken der medizinischen Poliklinik, theils von solchen der Chirurgischen- und Augenklinik, theils von Gesunden. Fast alle Harn wurden früh 1—5 Stunden nach dem ersten Frühstück gewonnen; in einzelnen wenigen Fällen handelte es sich um Durchschnittsproben grösserer Harnmengen.

Von den 300 Harnproben wurde eine beträchtliche Anzahl, nämlich 65, also 21,7%, nach zwei Minuten langem Kochen ganz schwarz oder grauschwarz.

Unter ihnen gaben 16, (also 5,3%; 24,6% auf 65 berechnet) gleichzeitig eine schulgerechte Trommersche Probe: mit Kalilauge und Kupfersulfat versetzt, fiel Kupferoxydulhydrat oder Kupferoxydul noch vor dem Kochen oder unmittelbar nachher aus. Es war also in diesen Harnen die Anwesenheit von Traubenzucker so gut wie sicher gestellt. In der That produzierten sie auch alle bei der Gärung reichliche Mengen von Koh-

lensäure und einige drehten die Ebene des polarisirten Lichtes nach rechts — der Versuch konnte wegen der geringen Mengen, die uns meist nur zur Verfügung standen, nicht bei allen ausgeführt werden —, es lag bei einem Teil dieser Fälle Diabetes mellitus vor. In andern handelte es sich sicher um Glykosurien zum Teil alimentärer Natur. Zum Beispiel ein Kind von 7 Jahren produzierte einen zuckerhaltigen Harn, nachdem es zum Frühstück grösse Mengen von Rohrzucker und Kuchen gegessen hatte. Tags darauf nahm es früh 80 gr Semmel — eine für die Grösse des Kindes reichliche Menge —, und der Harn war zuckerfrei. Der Harn eines andern Kindes, welcher nach einem Kuchenfrühstück gelassen war, enthielt ebenfalls sicher Zucker, in der darauf untersuchten Tagesmenge fehlte jede Spur davon. In einer 3. Gruppe dieser Fälle konnte man schwanken, ob Glykosurie oder leichtester Diabetes vorlag. Der Entscheid konnte deswegen nicht gegeben werden, weil die meisten der Kranken nur ein oder einige Male in der Poliklinik waren. Zwei von ihnen waren Studenten, welche zufällig untersucht wurden; die Befunde bei ihnen waren unregelmässig — einmal fand man nach einem Frühstück von 80—120 gr Semmel Zucker, ein ander mal nicht. Die übrigen Leute, welche in diese Gruppe hineingehören, suchten wegen der verschiedensten Zustände die Poliklinik auf (Neurasthenie, Dystrophia muscularis, Magenkatarrh, Bronchitis etc.). Wie weit in diesen Fällen die Zuckerausscheidung eine dauernde, wie weit eine ganz vorübergehende war, lässt sich aus dem oben angeführten Grunde nicht beurteilen.

In einer zweiten Reihe der Harne, welche auf Zusatz von Nylanders Flüssigkeit sich schwarz färbten und Kohlensäure bei der Gährung entwickelten, fiel die Trommersche Probe negativ oder nicht deutlich positiv aus. In diesen Fällen bestand also Zuckergehalt, aber ein so geringer, dass die Kupferreaktion nicht mehr zu Stande kam. Dieses Verhalten zeigten 4,3 % der untersuchten Harne, 20 % derer, welche die Nylandersche Flüssigkeit verfärbten, 44,89 % derer, welche vergährten. Wir möchten nochmals besonders hervorheben, dass der Zuckergehalt unzweifelhaft bestand; denn es wurden deutliche, zum Teil erhebliche Mengen von Kohlensäure entwickelt, während die Kontrollproben jede Spur davon vermissen liessen. Ebenso wenig wie bei den Mitglie d e r n der ersten Gruppe lässt sich auch hier ein Urteil darüber abgeben, ob die Zuckerausscheidung dauernd oder nur vorübergehend war. Immer wurde die Glykose zufällig gefunden. Man kommt unwillkürlich auf den Gedanken, dass geringe Zuckermengen überhaupt nicht selten sind bei systematischer Durchmusterung einer grösseren Reihe von Menschen und dass solch' geringe Zuckermengen nur mit grösster Vorsicht diagnostisch zu verwerten sind. Alimentäre Glykosurien liegen weder in diesen noch bei den meisten Fällen der ersten Gruppe vor, wenn man wenigstens an der gegenwärtigen Definition der alimentären Glykosurie festhält und unter ihr versteht die Ausscheidung von Zuckerarten durch die Niere nach reichlicher Einführung derselben in den Magendarmkanal.

Wir wissen jetzt, dass die Ausscheidung von Traubenzucker bei verschiedenen Menschen nach Genuss von verschiedenen Mengen desselben eintritt. Es wäre nun doch nicht unmöglich, dass, wie die Assimilationsgrenze für Traubenzucker, so auch für Stärke doch bei einer grösseren Anzahl von Menschen verschiedener ist als man annimmt. Jetzt gilt ja die Assimilationsfähigkeit für Stärke für unbegrenzt.

Eine dritte Reihe von Harnen, welche bei der Nylanderschen Probe schwarz wurden, vergährte nicht, trotz Zusatz wirksamer Hefe. Es waren dies 12 % der Gesamtharne, 35,4 % deree, welche mit Wismutsubnitrat sich schwärzten. Hier dürfen wir annehmen, dass grössere als die normalen Spuren von Zucker fehlten. Schon während der Ausführung der Reduktionsprobe und bald nachher war es uns wahrscheinlich, dass, wenn Zucker überhaupt die Ursache der Schwarzfärbung war, nur minimale Mengen in Betracht kommen. Die Dunkel-färbung des kochenden Harns trat nämlich viel später ein — erst gegen Ende der zweiten Minute —, der schwarze Niederschlag erschien gröber — im wesentlichen der dunkelgefärbte Phosphatniederschlag —, und er setzte sich viel schneller ab, als wenn ein Zuckergehalt von 0,07 bis 0,1 % vorliegt. In letzterem Falle blieb die ganze Flüssigkeit noch Stunden lang nach dem Kochen schwarz — bei unseren Harnen wurde sie ebenso, wie wenn es sich um Zuckermengen von 0,05 % oder darunter handelt, schnell klar, der schwarze Niederschlag sass am Boden. Durch welche Körper wird nun in diesen Fällen

der Niederschlag schwarz gefärbt? Zucker halten wir wie gesagt, wegen des negativen Ausfalls der Gährungsprobe für ausgeschlossen. Herr Professor Neumeister hatte die Güte, uns darauf aufmerksam zu machen, dass für eine weitere Entscheidung zunächst der Nachweis geführt werden müsse, ob der dunkle Niederschlag in diesen Fällen ebenso wie bei den zuckerhaltigen Harnen lediglich aus metallischem Wismut und nicht etwa aus dem Schwefelmetall besteht. Leider standen uns nie genügende Harnmengen zu Gebote, dass wir den Niederschlag hätten zerlegen und auf Schwefel untersuchen können. Es ist ja schon bekannt, dass Stoffe, welche leichter abspaltbaren Schwefel enthalten, die Nylander'sche Flüssigkeit reduzieren können. Dies thun Eiweiss-harne zuweilen; allerdings durchaus nicht immer. Wir fanden die reduzierende Kraft eiweisshaltiger Harne ausserordentlich verschieden. Bei manchen blieb, trotz beträchtlichen Proteingehaltes die Schwarzfärbung vollkommen aus, andere wieder reduzirten schnell.
